

潘 程 氏の学位論文審査の要旨

(学位申請者氏名)

論文題目

Flavonoid Compounds Contained in *Epimedium Herba* Inhibit Tumor Progression by Suppressing STAT3 Activation in the Tumor Microenvironment

(腫瘍微小環境において STAT3 の活性化を抑制するイカリソウ由来フラボノイド化合物の腫瘍進展抑制作用)

腫瘍内微小環境には様々な免疫細胞が存在する。特に腫瘍内に浸潤しているマクロファージは Tumor associated macrophage (TAM) と呼称されており、様々な役割を通して悪性腫瘍の進展に寄与している。多くのがん組織で、M2 に分化した TAM の浸潤密度が多い症例ほど予後が悪く治療抵抗性であることから、M2 TAM は更に強く腫瘍進展に関与すると考えられている。本研究では、イカリソウから TAM の M2 分化を抑制する化合物の同定・抽出を行った。

CD163 はマクロファージにおける M2 マーカーとして頻繁に使用されている。イカリソウのメタノール抽出物にはヒト単球由来マクロファージの CD163 発現を抑制する効果がみられたが、水溶性抽出物にはみられなかった。HPLC により 6 個の化合物が抽出された。それぞれでマクロファージにおける CD163 発現抑制効果を確認したところ、Limonianin, Epimedokoreanin B (EB), Icaritin, Desmethylicaritin に CD163 抑制効果がみられた。それぞれマクロファージに対する毒性は見られなかった。EB については他の M2 マーカーである CD206 の発現抑制効果や Stat1/Stat3 経路の活性化抑制効果、腫瘍細胞 (Saos2, LM8) に対する増殖抑制効果が認められたが、他の化合物には認められなかった。マウスマクロファージを用いた実験からも、EB にはマクロファージによる腫瘍増殖刺激を抑制する効果がみられた。マウス骨肉腫細胞株である LM8 のマウス皮下移植モデルにおいて EB の抗腫瘍効果を観察したところ、経口投与 (20mg/kg) によって腫瘍発育が有意に抑制された。組織学的解析により、腫瘍細胞の増殖率や血管新生、Stat3 活性化が EB 投与により抑制されていた。TAM とリンパ球浸潤に関しては有意差は見られなかった。

審査では、EB の作用に対して、1) interleukin-10 抑制のメカニズム、2) Stat3 抑制の標的分子、3) in vivo での作用機構、4) T 細胞を始めとする他の免疫細胞への影響、5) イカリソウエキスをを用いる根拠、6) 化合物の精製法、7) CCL2/CCR2 ブロッカーとの差異、8) 副作用、9) 腸管からの吸収、10) 腫瘍内濃度、11) 腸内細菌への影響、など多くの質問がなされ、申請者から概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、EB がマクロファージの M2 分化を制御するだけでなく、腫瘍細胞の増殖も直接的に制御することで悪性腫瘍の治療に有効である可能性を示したものであり、今後の TAM を標的とした治療薬の開発につながることから、医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 微生物学担当教授

潘 程

(署名)